

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
- Abteilung Kardiologie -
Geschäftsführender Direktor: Herr Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
- Standort Marburg -

**Prävention des plötzlichen Herztodes mit dem implantierbaren
Kardioverter-Defibrillator im fortgeschrittenen Lebensalter**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Astrid Stula
aus Köln

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 2. April 2009 ,
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. Wolfram Grimm
Korreferent: Prof. Dr. Rainer Moosdorf

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
2	Methoden	4
2.1	Patientenkollektiv	4
2.2	ICD-Modelle und Therapiemöglichkeiten.....	4
2.3	Implantation.....	8
2.4	Nachbeobachtung	9
2.5	Statistische Auswertung.....	9
3	Ergebnisse.....	10
3.1	Klinische Charakteristika der Patienten.....	10
3.2	Arrhythmien und Mortalität.....	14
3.3	Komplikationen und inadäquate ICD-Interventionen.....	19
4	Diskussion.....	25
5	Zusammenfassung	29
6	Literaturverzeichnis	30
	Akademische Lehrer	35
	Danksagung	36

1 Einleitung und Fragestellung

In Deutschland versterben epidemiologischen Untersuchungen zu Folge etwa 120.000 Patienten pro Jahr am plötzlichen Herztod. Nur 2-15% der Patienten erreichen die Klinik, von denen noch im Krankenhaus die Hälfte verstirbt. In mehr als 80% der Fälle sind tachykarde Herzrhythmusstörungen auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung (KHK) oder einer nichtischämischen Kardiomyopathie Ursache des plötzlichen Herztodes. Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) gilt heute als Standardtherapie in der Behandlung von malignen tachykarden Herzrhythmusstörungen und der Prävention des plötzlichen Herztodes [2, 23, 24].

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [20] beinhalten die Indikationen zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators die Sekundärprävention nach Herz-Kreislauf-Stillstand und symptomatischen ventrikulären Tachykardien und die Primärprävention bei koronarer Herzkrankheit, dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Auch bei Patienten mit hereditären Erkrankungen wie hypertrophe Kardiomyopathie, langes und kurzes QT-Syndrom und Brugada-Syndrom kommt der ICD in der Sekundärprophylaxe, gegebenenfalls auch in der Primärprophylaxe zum Einsatz.

Der Nutzen des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators in der Sekundärprophylaxe konnte in drei großen randomisierten Studien gezeigt werden: Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) [28], Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) [10] und Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) [22]. Die Mortalitätssenkung betrug im Mittel 35% unter ICD-Therapie im Vergleich zur Therapie mit Amiodaron. Auch in Bezug auf die Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit ischämischer oder nichtischämischer Kardiomyopathie und deutlich reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($LVEF \leq 35\%$) wiesen drei randomisierte Studien einen deutlichen Nutzen des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators nach: first Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-I) [23], second Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II) [24] und Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) [2]. In der Gruppe der ICD-Patienten war die Mortalität signifikant niedriger als in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten.

Eine Übersicht der prospektiv randomisierten Studien macht deutlich, dass das Durchschnittsalter der Patientenkollektive zwischen 60 und 65 Jahren liegt (Tabelle 1). Nur wenige Patienten hatten zum Zeitpunkt der ICD-Implantation das 75. Lebensjahr überschritten. Der demographische Wandel und die immer älter werdende Bevölkerung in Deutschland lassen die Frage aufkommen, ob die Leitlinien zur Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen auf Patienten in hohem Lebensalter übertragbar sind. Auch die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit als eine der Ursachen für tachykarde Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod nimmt in der Altersgruppe der über 75jährigen Patienten weiter zu und fordert eine wirkungsvolle Therapie der Symptome und eine Vermeidung von Komplikationen. Die hierzu geeignete Therapie mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator ist allerdings kostspielig. Zu den derzeit etwa 30.000 Euro für die Erstimplantation addieren sich im Verlauf die Kosten für die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sowie die Kosten für den Wechsel der Batterie alle sechs bis acht Jahre.

Um die Effektivität einer Therapie mit dem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator bei betagten Patienten einzuschätzen, wurden in der vorliegenden Arbeit der Nutzen der eingebauten Geräte, die Komplikations- und die Überlebensraten von Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt der Implantation am Universitätsklinikum Marburg 75 Jahre alt oder älter waren. Die Ergebnisse wurden mit den Daten der jüngeren Patienten verglichen, die am Universitätsklinikum Marburg einen Kardioverter-Defibrillator erhielten.

Tabelle 1: Prospektiv randomisierte Studien zum Nutzen von ICD- und CRT-Geräten

Studie	Patienten	Alter \pm SD, Jahre	LVEF, %	Relatives Risiko für die Gesamtmortalität (95% KI)
ICDs zur Sekundärprophylaxe				
AVID [28]	1016	65 \pm 10	35	0.66 (0.51-0.85)
CASH [22]	288	58 \pm 11	45	0.82 (0.60-1.11)
CIDS [10]	659	63 \pm 10	34	0.85 (0.67-1.10)
ICDs zur Primärprophylaxe				
CABG-Patch [4]	900	64 \pm 9	27	1.07 (0.81-1.42)
DEFINITE [21]	458	58	21	0.65 (0.40-1.06)
DINAMIT [17]	674	62 \pm 11	28	1.08 (0.76-1.55)
MADIT [23]	196	63 \pm 9	26	0.46 (0.26-0.82)
MADIT-II [24]	1232	64 \pm 10	23	0.69 (0.51-0.93)
MUSTT [7]	704	66.5 (Median)	30	0.45 (0.32-0.63)
SCD-HeFT [2]	2521	60.0 (Median)	25	0.77 (0.62-0.96)
Cardiac Resynchronisation Therapy (CRT)				
CARE-HF [9]	813	66	25	0.64 (0.48-0.85)
COMPANION [6]	1520	65 \pm 11	22	0.64 (0.48-0.86)

AVID = Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators

CABG-Patch = Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial

CIDS = Canadian Implantable Defibrillator Study

CARE-HF = Cardiac Resynchronisation in Heart Failure

CASH = Cardiac Arrest Study Hamburg

COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure

DEFINITE = Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation

DINAMIT = Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

KI = Konfidenzintervall

LVEF = Left ventricular ejection fraction

MADIT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial

MUSTT = Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

SCD-HeFT = Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

SD = Standard deviation

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Untersuchung wurden 500 Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Januar 1994 und Februar 2006 am Universitätsklinikum Marburg einer ICD-Implantation unterzogen. Die klinischen Charakteristika der Patienten und die Daten der Nachverfolgung wurden prospektiv in der Marburger Defibrillator-Datenbank gesammelt. Zum Zeitpunkt der Implantation waren 40 Patienten (8%) 75 Jahre alt oder älter, 460 Patienten des Kollektivs (92%) waren jünger als 75 Jahre.

2.2 ICD-Modelle und Therapiemöglichkeiten

Drei Arten von implantierbarem Kardioverter-Defibrillator werden unterschieden: Einkammer-ICD, Zweikammer-ICD und Dreikammer-ICD (CRT-ICD). Abbildung 1 zeigt Lage und Verlauf der Elektroden der verschiedenen Systeme. Die Elektrode des Einkammer-ICDs liegt im rechten Ventrikel. Dieses System wird in Marburg am häufigsten implantiert (79%). Beim Zweikammer-ICD wird eine Elektrode im rechten Vorhof, die zweite im rechten Ventrikel platziert. Er kommt bei Patienten mit atrioventrikulärem Block zum Einsatz. Der CRT-ICD bietet durch die dritte Elektrode in einer lateralen oder posterolateralen Koronarsinus-Vene zusätzlich die Möglichkeit einer kardialen Resynchronisation bei Patienten mit asynchroner Kontraktion der Ventrikel.

Abhängig vom Modell sind vier verschiedene Therapiemöglichkeiten des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators voneinander abzugrenzen: Pacing, Antitachykardes Pacing, Kardioversion und Defibrillation. Pacing beschreibt die Möglichkeit des Gerätes bei bradykarden Rhythmusstörungen die Funktion eines Herzschrittmachers zu übernehmen. Antitachykardes Pacing (ATP) kann schnelle ventrikuläre Tachykardien schmerzlos beenden. In Marburg wird diese Überstimulation mit einem Burst von 6 Stimuli und einem 81%igen Kopplungsintervall programmiert (Abbildung 2) [14]. Um Synkopen bei ventrikulärer Tachykardie nach ineffektivem

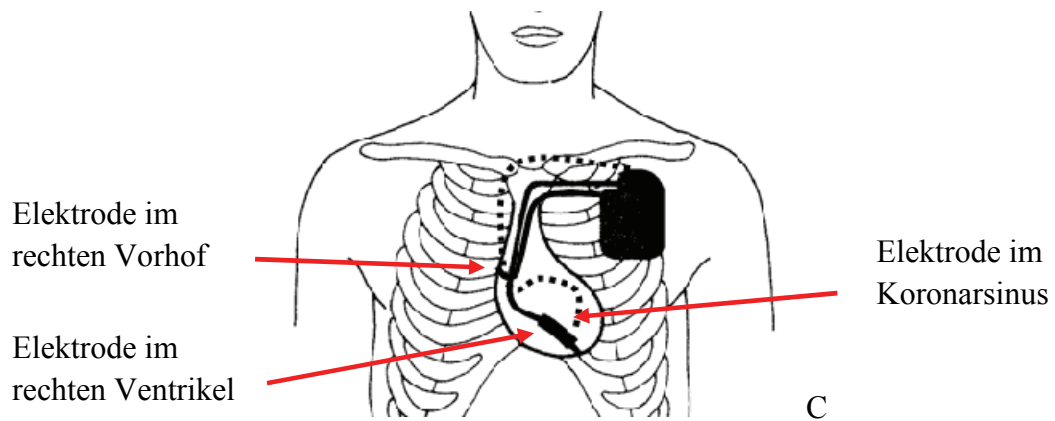
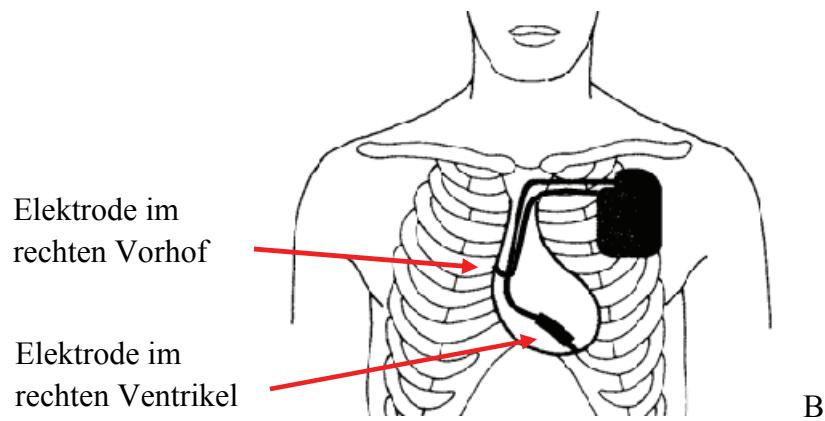
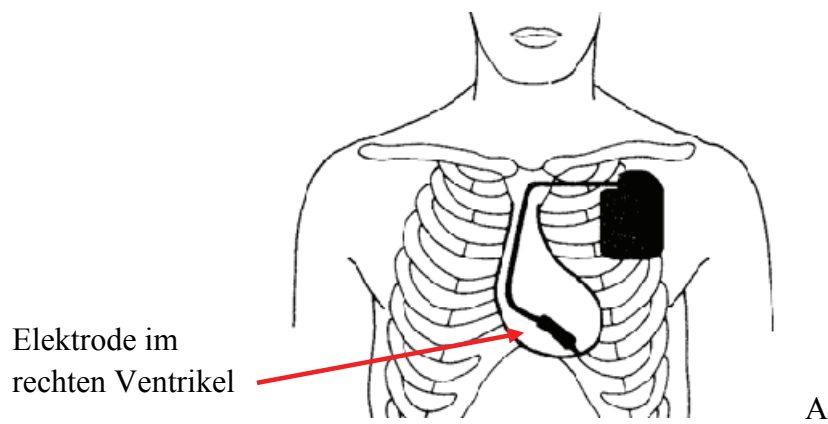


Abbildung 1: Einkammer-ICD (A), Zweikammer-ICD (B), Dreikammer-ICD (C)

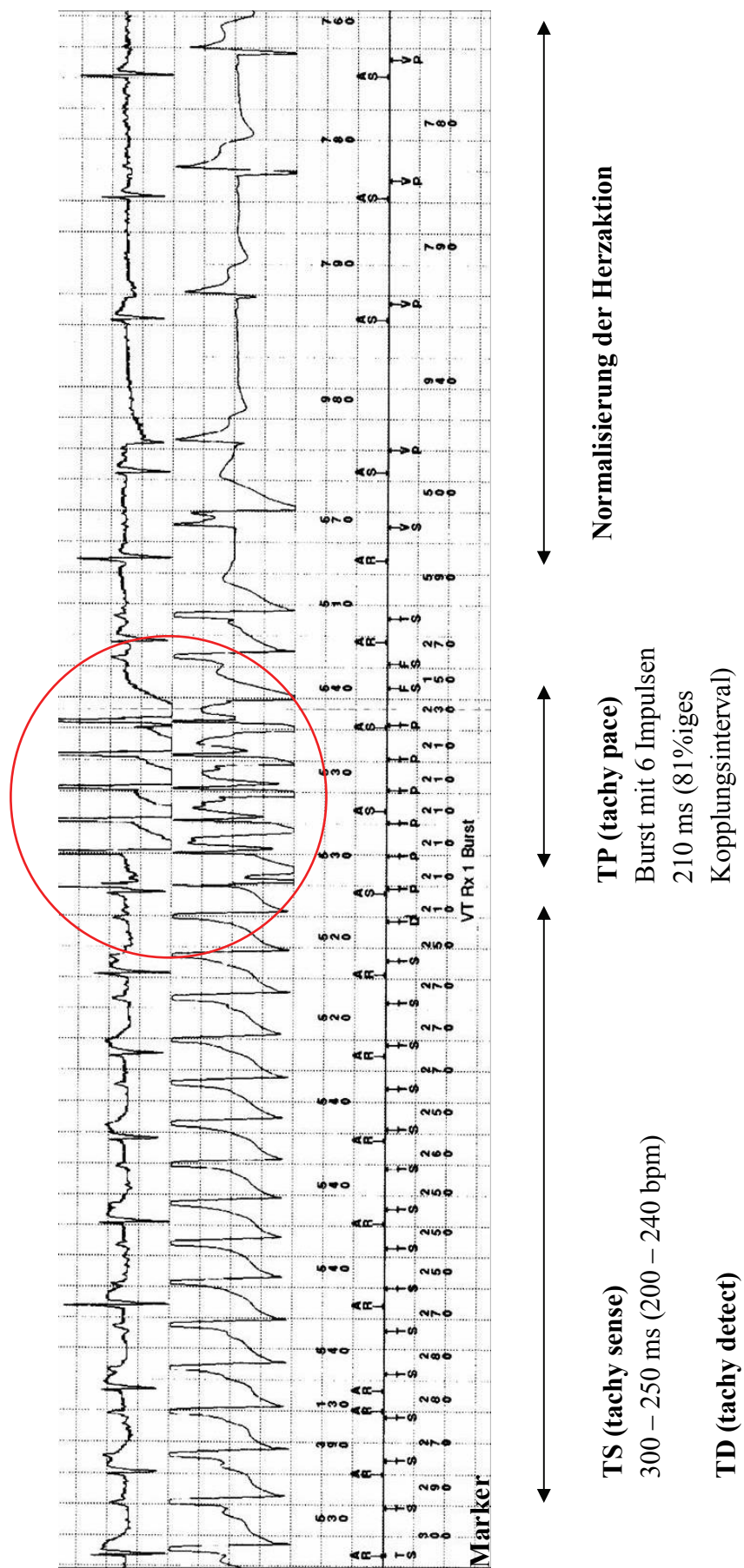


Abbildung 2: Antitachykardes Pacing (ATP) bei Ventrikulärer Tachykardie (VT)

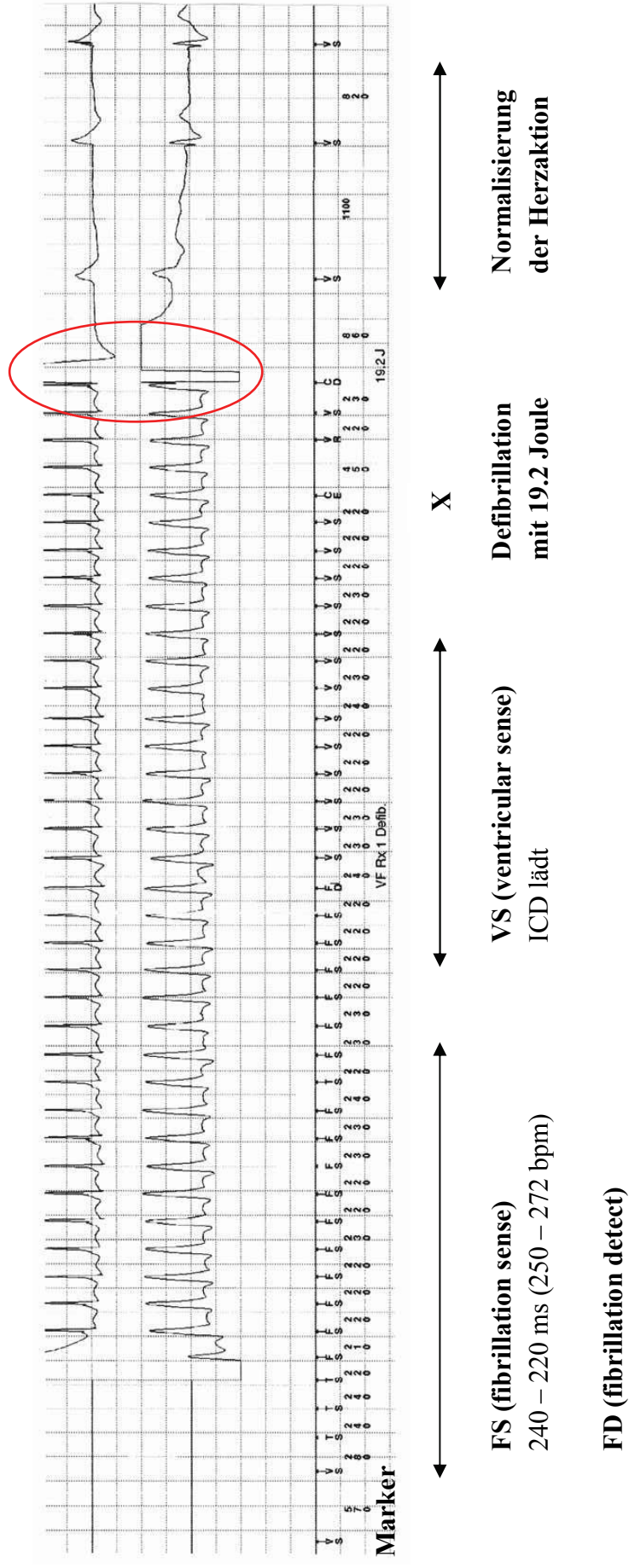


Abbildung 3: Defibrillation bei schneller Ventrikulärer Tachykardie (fast-VT, Therapie analog VF-Therapie)

Burst zu verhindern, wird die Anzahl der insgesamt abzugebenden Bursts auf zwei begrenzt. Beendet das Antitachykardie Pacing die ventrikuläre Tachykardie nicht, wechselt der implantierbare Kardioverter-Defibrillator zum Therapiemodus Kardioversion. EKG-abhängig wird mit Energiegrößen von 15 oder 20 Joules beim ersten Schock, bis zu 35 Joules bei jedem weiteren Schock therapiert (Abbildung 3). Bei Kammerflimmern (VF) wird umgehend mit 30 – 35 Joules defibrilliert.

2.3 Implantation

Zur Implantationsvorbereitung wurden bei den Patienten eine ausführliche Anamnese und eine internistische Untersuchung durchgeführt. Es schlossen sich eine kardiologische Standarduntersuchung mit 12-Kanal-Elektrokardiogramm, Langzeit-Elektrokardiogramm, Echokardiographie und Kardangiographie an. Implantiert wurden Geräte der dritten Generation mit biphasischer Schockabgabe.

Die Implantation wurde von der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Marburg im herzchirurgischen Operationssaal durchgeführt. Die Patienten erhielten für die Dauer des Eingriffes eine Intubationsnarkose mit permanenter Defibrillationsbereitschaft durch einen externen Defibrillator. Die Implantationsprozedur umfasste das Einführen der Elektroden, den Einbau des ICD-Aggregates und die intraoperative Funktionsprüfung des Gerätes. Das intrakardiale Einführen der Elektroden geschah transvenös über die linke V. subclavia, V. cephalica oder V. jugularis interna. Lediglich ein Patient musste sich einer Thorakotomie unterziehen, da bei ihm aufgrund einer künstlichen Trikuspidalklappe epikardiale Elektroden eingesetzt wurden. Die korrekte Lage der Elektroden wird bereits intraoperativ mittels Durchleuchtung geprüft. Das Aggregat wird bevorzugt in der linken Pektoralisloge platziert. Die Defibrillations-Reizschwelle wurde intraoperativ mit dem implantierten Gerät ermittelt, ohne einen externen Defibrillator zur Hilfe zu nehmen: sogenanntes „*device based testing*“ [16].

Postoperativ wurde erneut die korrekte Lage der Elektroden mittels Röntgenaufnahme des Thorax überprüft, um frühe Dislokationen zu detektieren. Der Zeitpunkt der Krankenhausentlassung war individuell von Grunderkrankung, Alter und Komorbidität abhängig.

2.4 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung begann mit der Implantation und endete im Mai 2006. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten 484 Fälle (97%) erfolgreich nachverfolgt werden, in den restlichen 16 Fällen (3%) endete die Nachbeobachtung mit dem letzten Kontakt. Der Großteil der Patienten wurde in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Marburg in Abständen von drei bis sechs Monaten kontrolliert. Kam es zwischenzeitlich zu Schocks, klinischen Beschwerden oder Auffälligkeiten am Gerät, suchten die Patienten umgehend die Schrittmacherambulanz auf. Das Abfragen der gespeicherten Informationen gab Auskunft über Batteriestatus, Therapiemaßnahmen des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators und Geräte-assoziierte Komplikationen. Die gespeicherten Elektrokardiogramme wurden allesamt von zwei erfahrenen Elektrophysiologen auf ihre Adäquatheit hin untersucht und nach folgenden Kriterien in supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien eingeteilt: Frequenz, RR-Intervall-Variabilität und Konfiguration des QRS-Komplexes [19].

Komplikationen wurden definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis, das mit der Implantation des Kardioverter-Defibrillators oder der Funktion des Gerätes in Zusammenhang gebracht werden konnte sowie intraoperative Mortalität und Mortalität innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Todesfälle wurden klassifiziert als plötzlicher Herztod, nichtplötzlicher kardialer Tod, nichtkardialer Tod oder unbekannte Todesursache [1].

2.5 Statistische Auswertung

Alle Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Kontinuierliche, normalverteilte Variablen wurden mit Student's-T Test verglichen. Kategorische Variablen wurden mit dem Fisher-Exact Test beziehungsweise mit dem Chi-Quadrat Test untersucht. Die ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Kaplan-Meier Kurven geschätzt. Diese wurden mit Hilfe des Log-Rank Tests verglichen. Ein P-Wert < 0.05 wird als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Patienten

Die klinischen Daten der 500 Patienten dieser Untersuchung sind in Tabelle 2 dargestellt. Es wird unterschieden zwischen Alter ≥ 75 Jahre und < 75 Jahre zum Zeitpunkt der ICD-Implantation. Die Altersverteilung ist Abbildung 4 zu entnehmen. Der überwiegende Teil der 500 Patienten (460; 92%) war bei Implantation jünger als 75 Jahre, 40 Patienten (8%) waren 75 Jahre alt oder älter. Die Gruppe der älteren Patienten enthält signifikant mehr Frauen (40% versus 18%; $p = 0.003$). Auch die Anzahl der Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie (VT) oder ventrikulärem Flimmern (VF) in der Vorgeschichte sowie die Zahl derer mit ischämischer Kardiomyopathie sind in dieser Gruppe signifikant höher ($p = 0.002$ bzw. $p = 0.01$).

Tabelle 3 gibt Auskunft über die medikamentöse Therapie der 500 Patienten zum Zeitpunkt der Implantation und die Art des implantierten Gerätes. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der medikamentösen Therapie beider Gruppen. In der Regel erhielten die Patienten eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern (AT-II-Antagonisten bei Kontraindikationen wie obstruktiven Lungenerkrankungen oder bei Unverträglichkeit), Betarezeptorenblockern und Diuretika. Bei Bedarf kamen Spironolacton und Digitalispräparate hinzu. Im Vergleich zu den oben genannten Standardpräparaten bei Herzinsuffizienz wurden Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika insgesamt seltener verabreicht. Unter einer Therapie mit Amiodaron wird zwar im Vergleich zur Therapie mit anderen Antiarrhythmika keine erhöhte Mortalität verzeichnet. Jedoch hat es in Bezug auf die Gesamtmortalität der Patienten keinen prognoseverbessernden Effekt wie ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, Betarezeptorenblocker und Aldosteronantagonisten und wurde daher in unserem Patientenkollektiv nicht als Standardmedikation bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

Die Wahl des implantierten Gerätes ist in beiden Gruppen vergleichbar und richtet sich nach der Art der zugrundeliegenden Herzrhythmusstörungen. Der Ein-Kammer-ICD wurde sowohl in der Gruppe der jüngeren Patienten (79%) als auch in der Gruppe der älteren Patienten (72%) am häufigsten implantiert.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der 500 Patienten mit ICD-Implantation

	Alter bei ICD-Implantation:			p-Wert
	Alle Patienten	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre	
Anzahl der Patienten (%)	500 (100)	460 (92)	40 (8)	
Durchschnittsalter, Jahre	58 ± 14	56 ± 14	77 ± 4	0.001
Männliches Geschlecht	400 (80)	376 (82)	24 (60)	0.003
LV Ejektionsfraktion	33 ± 15	33 ± 15	37 ± 13	0.11
Indikation für ICD-Implantation (%)				0.002
Prophylaxe	181 (36)	176 (38)	5 (13)	
Anhaltende VT oder VF	319 (64)	284 (62)	35 (88)	
Zugrundeliegende Herzerkrankung (%)				0.01
Ischämische Kardiomyopathie	239 (48)	211 (46)	28 (70)	
Nichtischämische DCM	197 (39)	192 (42)	5 (13)	
Andere	64 (13)	57 (12)	7 (18)	
NYHA Klasse (%)				0.47
Klasse I oder II	296 (59)	276 (60)	20 (50)	
Klasse III	195 (39)	176 (38)	19 (48)	
Klasse IV	9 (2)	8 (2)	1 (3)	

DCM = Dilatative Kardiomyopathie

ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

LV = Linksventrikulär

NYHA = New York Heart Association

VF = Ventrikuläres Flimmern

VT = Ventrikuläre Tachykardie

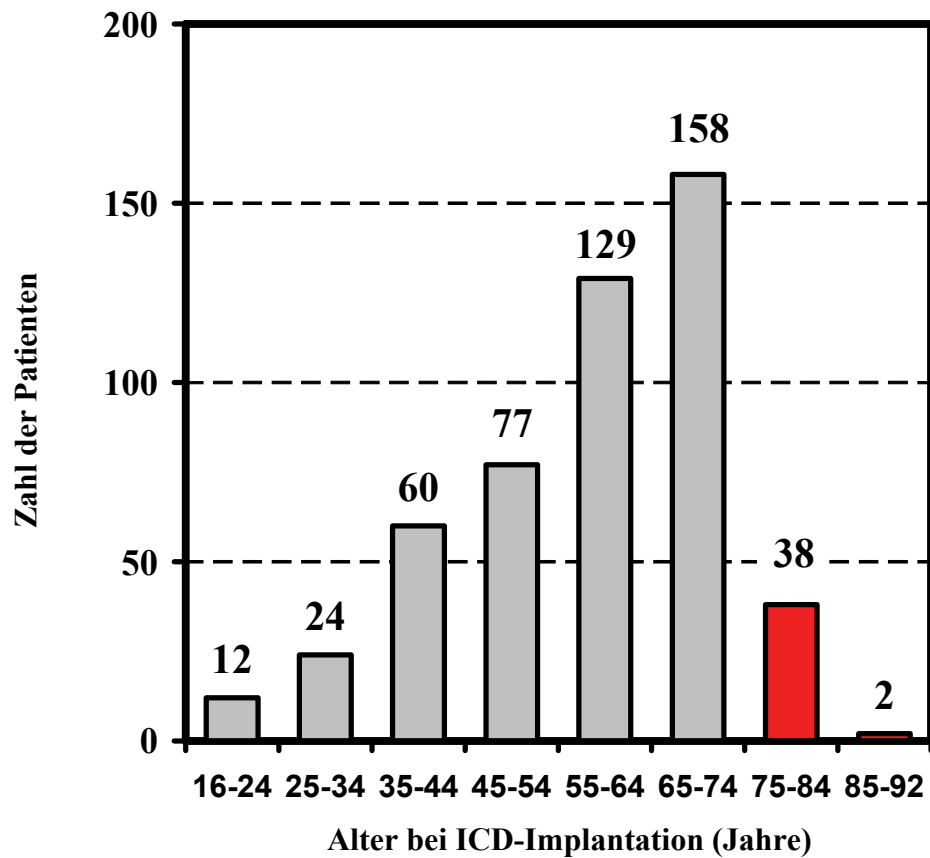


Abbildung 4: Altersverteilung der 500 Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator. Die rot markierten Balken repräsentieren die Zielgruppe dieser Untersuchung mit Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation das 75. Lebensjahr erreicht hatten.

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie und implantierte Geräte der 500 Patienten

	Alter bei ICD-Implantation:			
	Alle Patienten	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre	p-Wert
Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz (%)				
ACE-Hemmer/				
AT-II-Antagonisten	408 (82)	378 (82)	30 (75)	0.28
β-Blocker	299 (60)	277 (60)	22 (55)	0.73
Digitalis	275 (55)	253 (55)	22 (55)	0.94
Diuretika	348 (70)	314 (68)	34 (85)	0.04
Spironolacton	133 (27)	123 (27)	10 (25)	0.89
Klasse I- oder III-Antiarrhythmika (%)				
Klasse I -Antiarrhythmika	3 (1)	2 (0.4)	1 (3)	0.35
Klasse III: Amiodaron	124 (25)	110 (24)	14 (35)	0.27
Klasse III: Sotalol	28 (6)	26 (6)	2 (5)	0.90
Implantierte Geräte (%)				0.46
Ein-Kammer-ICD	394 (79)	364 (79)	30 (75)	
Zwei-Kammer-ICD	57 (11)	50 (11)	7 (18)	
CRT-ICD	49 (10)	46 (10)	3 (8)	

ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

AT-II-Antagonisten = Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

CRT-ICD = Cardiac-Resynchronisation-Therapy-ICD

ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

3.2 Arrhythmien und Mortalität

Die mittlere Dauer der Nachverfolgung im Rahmen dieser Untersuchung betrug 48 ± 39 Monate (Tabelle 4). Hierbei wurden die jüngeren Patienten mit 50 ± 47 Monaten signifikant länger nachverfolgt als die älteren Patienten mit 28 ± 23 Monaten. In dieser Zeit wurden ventrikuläre Tachykardien und ventrikuläres Flimmern in beiden Gruppen vergleichsweise häufig adäquat therapiert. Bei den jüngeren Patienten konnte der ICD die genannten Herzrhythmusstörungen in 188 Fällen (41%) erfolgreich terminieren. Die älteren Patienten profitierten in 16 Fällen (40%) von einer regelrechten Intervention des ICDs. Die 5-Jahres-Schätzung nach Kaplan-Meier für adäquate ICD-Intervention (Abbildung 5) betrug 57% für die älteren Patienten verglichen mit 49% für Patienten jünger als 75 Jahre ($p = 0.17$).

Insgesamt verstarben im Laufe der Untersuchung 107 Patienten. Verzeichnet wurden 94 Todesfälle (20%) unter den jüngeren Patienten. Mit 13 Todesfällen (33%) verstarben im Untersuchungszeitraum signifikant mehr ältere Patienten ($p = 0.01$). Die Schätzung der 5-Jahres-Gesamtmortalität nach Kaplan-Meier war mit 55% bei den älteren Patienten ebenfalls signifikant höher als bei den Patienten jünger als 75 Jahre (21%; $p = 0.01$) (Abbildung 7). Diese signifikant erhöhte Gesamtmortalität der Patienten im höheren Lebensalter ist einzig auf eine erhöhte Rate an Tod durch Herzinsuffizienz bei diesen Patienten während der Nachverfolgung zurückzuführen (Tabelle 4). Die 5-Jahres-Rate des plötzlichen Herztodes hingegen war in der Gruppe der älteren Patienten im Verhältnis zu den jüngeren Patienten vergleichbar (3% versus 2%) (Abbildung 6).

Insgesamt konnten während der Nachverfolgung 21 Patienten (4%) erfolgreich einer Herztransplantation zugeführt werden. Alle transplantierten Patienten waren jünger als 75 Jahre.

Tabelle 4: Ergebnisse der Nachverfolgung der 500 Patienten

	Alter bei ICD-Implantation:			
	Alle Patienten	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre	p-Wert
Anzahl der Patienten (%)	500 (100)	460 (92)	40 (8)	
Nachverfolgung, Monate	48 ± 39	50 ± 47	28 ± 23	0.01
Adäquate Therapie für VT/ VF	204 (41)	188 (41)	16 (40)	0.17
Inadäquate Schocks	62 (12)	61 (13)	1 (3)	0.29
Gesamtmortalität (%)	107 (21)	94 (20)	13 (33)	0.01
Plötzlicher Herztod	5 (1)	4 (1)	1 (3)	
Kardialer nicht plötzlicher Tod	79 (16)	67 (15)	12 (30)	
Nichtkardialer Tod	16 (3)	16 (3)	0(0)	
Unbekannte Todesursache	7 (1)	7 (2)	0(0)	
Herztransplantation (%)	21 (4)	21 (5)	0(0)	0.28

ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

VT = Ventrikuläre Tachykardie

VF = Ventrikuläres Flimmern

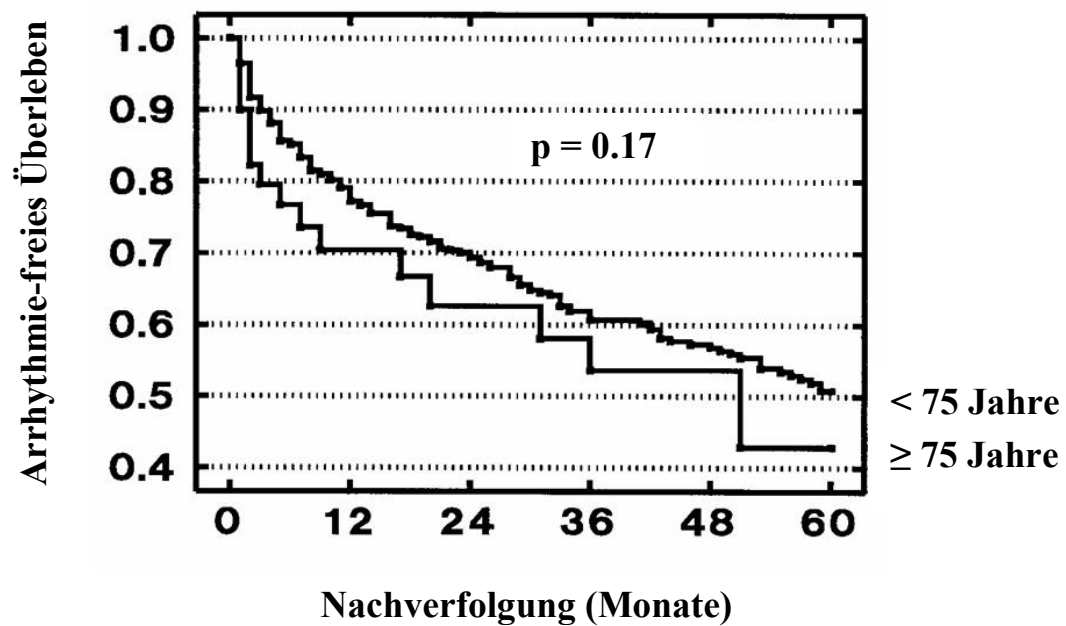


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zum Arrhythmie-freien Überleben der 500 Patienten. Arrhythmische Ereignisse sind definiert als adäquate ICD-Interventionen für VT oder VF.

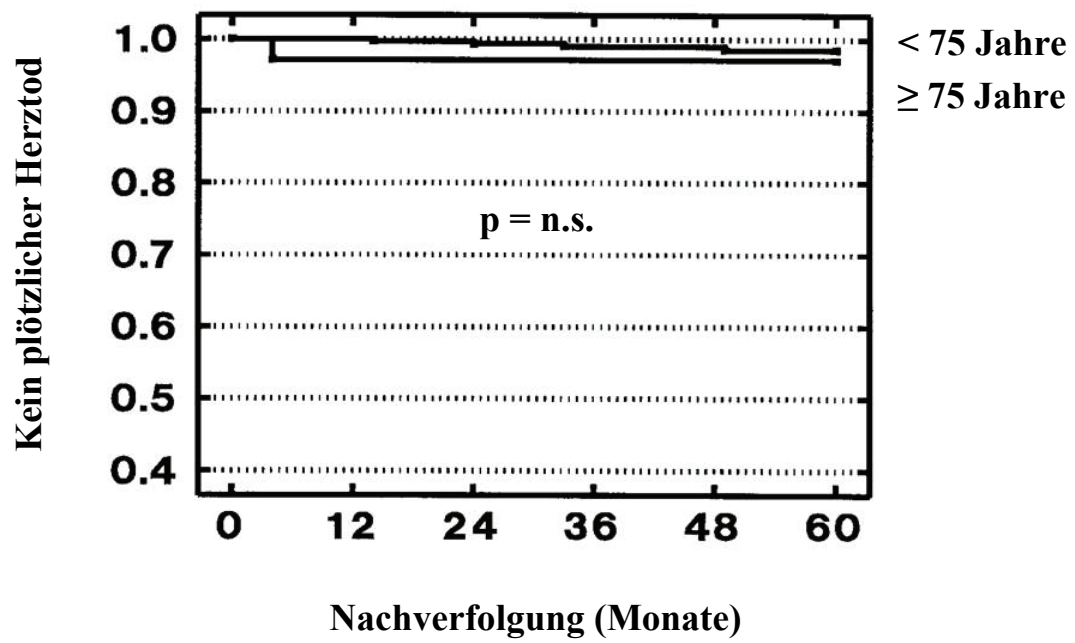


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum ereignisfreien Überleben der 500 Patienten bezüglich des plötzlichen Herztodes.

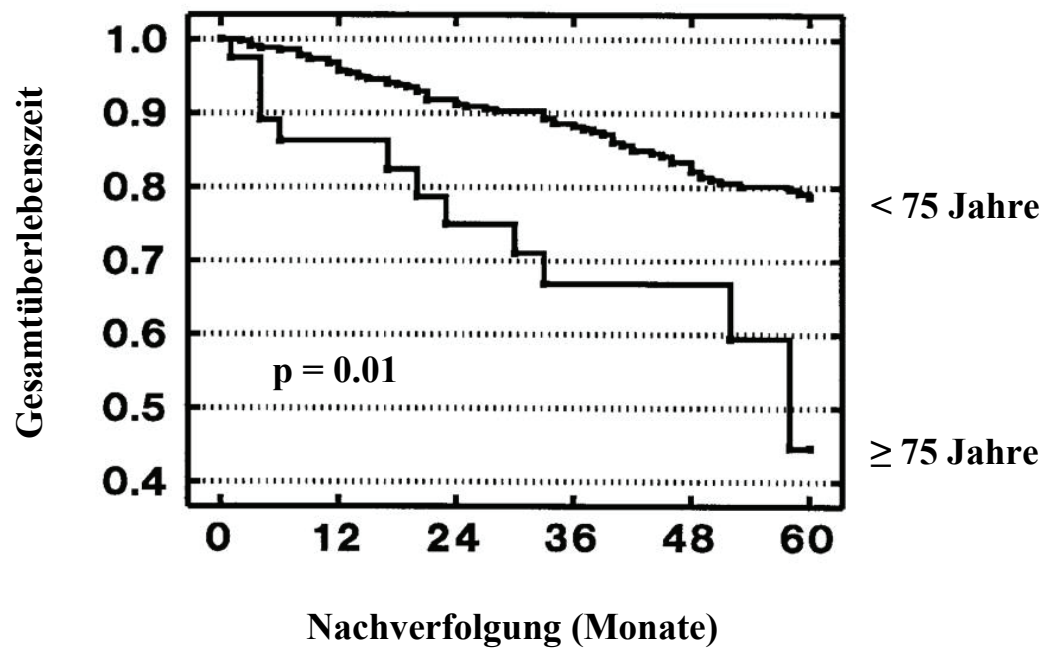


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit der 500 Patienten.

3.3 Komplikationen und inadäquate ICD-Interventionen

Komplikationen im Rahmen der Implantation sowie Generator- und Elektroden-assoziierte Komplikationen sind in Tabelle 5 sowie in den Abbildungen 8 und 9 zusammenfassend dargestellt. Schwerwiegende Komplikationen bei Implantation wurden definiert als Todesfälle, Insulte, Perikardtamponade und Pneumothorax. Insgesamt war die Komplikationsrate von älteren und jüngeren Patienten vergleichbar (25% vs. 23%; $p = 0.83$).

Elektroden-assoziierte Komplikationen schlossen Dislokation (Abbildung 8), Fraktur und Isolationsdefekte ein. Abbildung 9 zeigt ein explantiertes ICD-Gerät mit defekter Elektrodenisolation und Elektrodenbruch. Dadurch kam es zu Oversensing von durch die Defekte ausgelösten Artefakten und konsekutiver Defibrillation der vorgetäuschten Herzrhythmusstörungen (Abbildung 10). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit dieser Komplikationen zwischen beiden Gruppen ($p = 0.56$). Defekte Generatoren und die von Seiten der Hersteller zurückgerufenen Aggregate wurden nur in der Gruppe der jüngeren Patienten registriert.

Neben der allgemeinen Komplikationsrate wurde das Auftreten inadäquater Defibrillationen untersucht (Tabelle 4). Insgesamt ereigneten sich im untersuchten Patientenkollektiv 62 inadäquate Schocks (12%). Diese wurden durch supraventrikuläre Tachyarrhythmien (Abbildung 11), nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Oversensing von Artefakten (Abbildung 10) verursacht. Obwohl 61 der 62 inadäquaten Defibrillationen in der Gruppe der jüngeren Patienten detektiert wurden, war der Unterschied zur Gruppe der älteren Patienten mit einem p -Wert von 0.29 nicht signifikant.

Tabelle 5: Komplikationen während der Nachverfolgung der 500 Patienten

	Alter bei ICD-Implantation:			
	Alle Patienten	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre	p-Wert
Patienten mit ≥ 1 Komplikation (%)	118 (24)	108 (23)	10 (25)	0.83
ausgeschlossen inadäquate Schocks				
Prozedur-assoziierte				
Komplikationen (%)	49 (10)	42 (9)	7 (17)	0.15
Perioperativer Tod (30 Tage)	1 (0.2)	0 (0)	1(3)	
Perioperatives PRIND	1 (0.2)	0 (0)	1(3)	
Perioperativer Insult	2 (0.4)	1 (0.2)	1(3)	
Perikardtamponade	1 (0.2)	0 (0)	1(3)	
Pneumothorax	5 (1)	3 (1)	2 (5)	
Hautperforation über Gerät	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0)	
Armvenenthrombose	3 (0.6)	3 (1)	0 (0)	
“Frozen Shoulder”	18 (4)	17 (4)	1 (3)	
Infektion mit Geräteentfernung	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0)	
Sonstige (Blutungen etc.)	14 (3)	14 (3)	0 (0)	
Elektroden-assoziierte				
Komplikationen (%)	65 (13)	61 (13)	4 (10)	0.56
Generator-assoziierte				
Komplikationen (%)	32 (6)	32 (7)	0 (0)	0.09
Geräterückrufe eingeschlossen				

ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

PRIND = Prolongiertes reversibles neurologisches Defizit

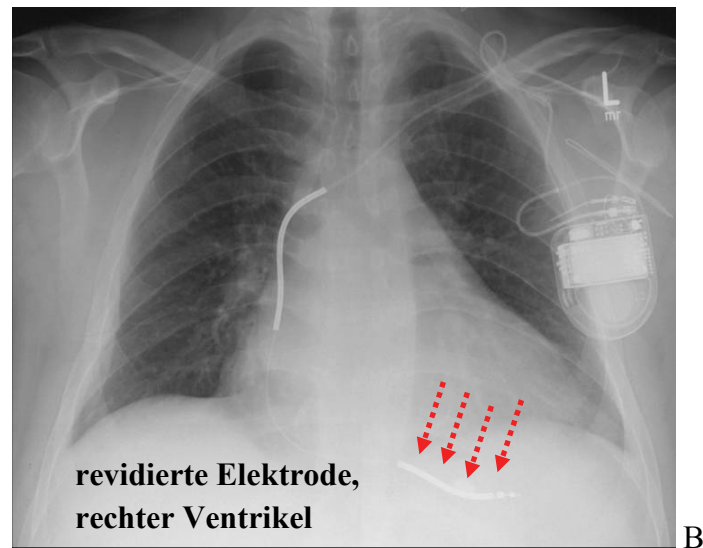
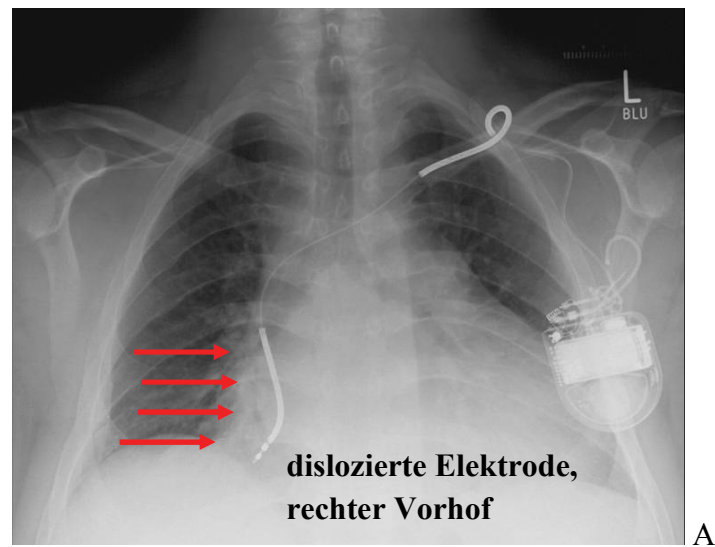


Abbildung 8: Elektrodendislokation. Bild A zeigt die dislozierte rechtsventrikuläre Elektrode, die nunmehr im rechten Vorhof liegt (durchgezogene Pfeile). Bild B zeigt den Zustand nach operativer Revision. Die Elektrode wurde korrekt im rechten Ventrikel platziert (gestrichelte Pfeile).

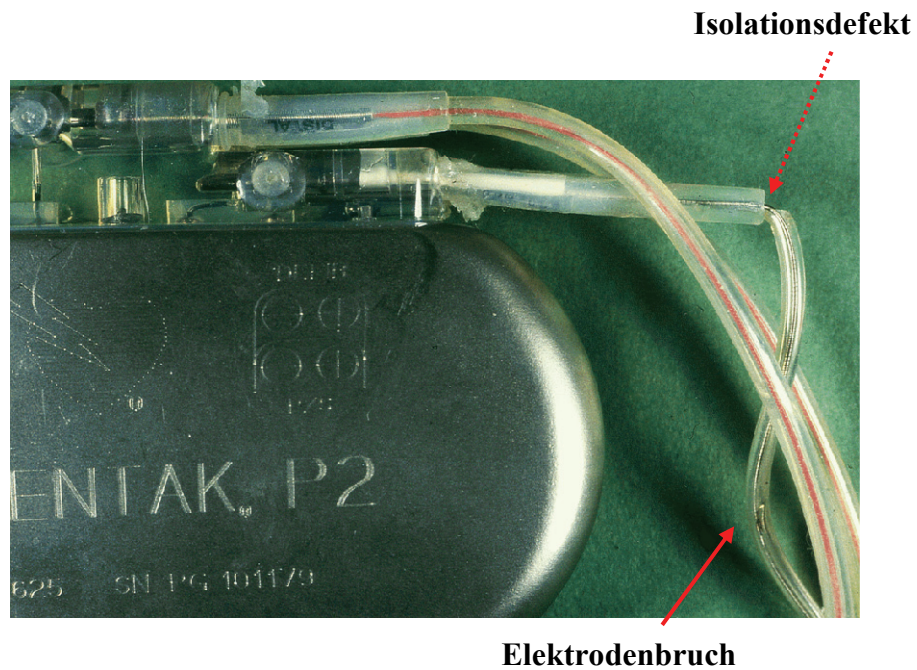


Abbildung 9: Explantierter Kardioverter-Defibrillator. Die Isolation einer Elektrode ist defekt (gestrichelter Pfeil). Die zweite Elektrode ist innerhalb der Isolierung gebrochen (durchgezogener Pfeil).

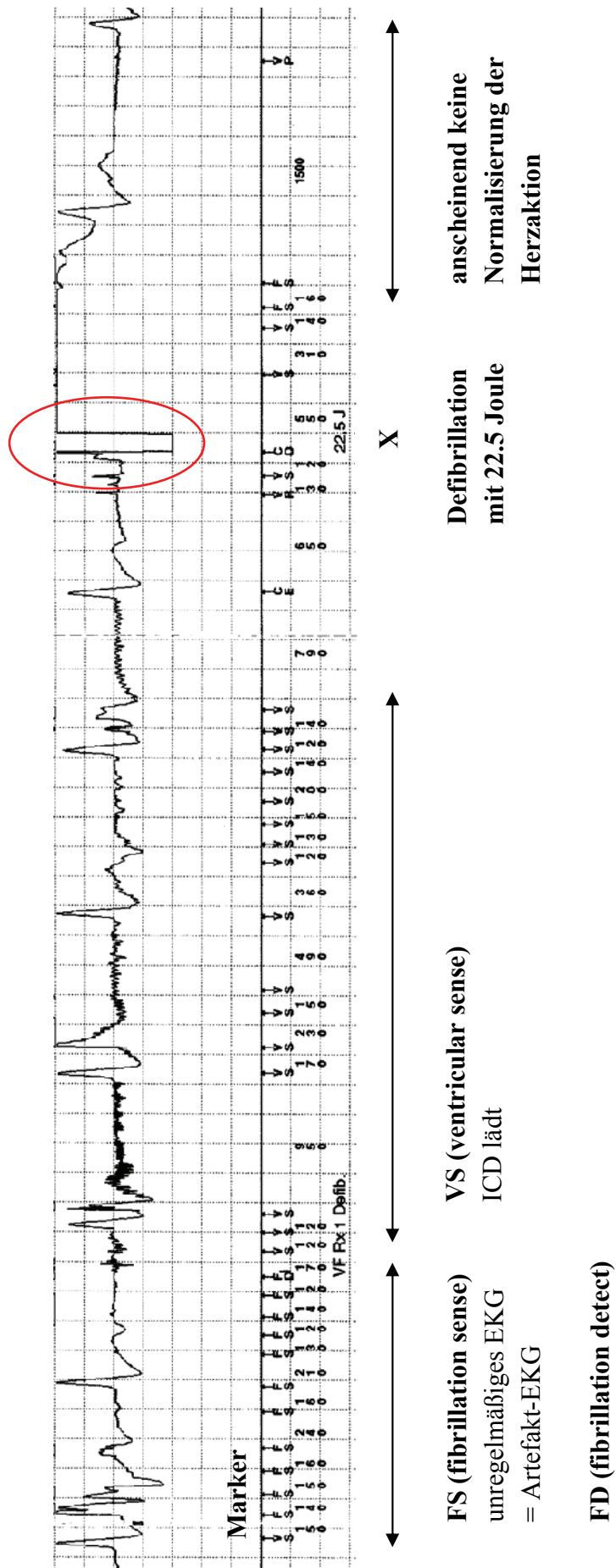


Abbildung 10: Oversensing bei Elektrodenbruch. Der ICD registriert Artefakte und erkennt diese als Kammerflimmern im Bereich von 240 bis 120 ms (250 bis 500 bpm). Daraufhin therapiert er die „Rhythmusstörungen“ mit einem Schock von 22.5 Joules.

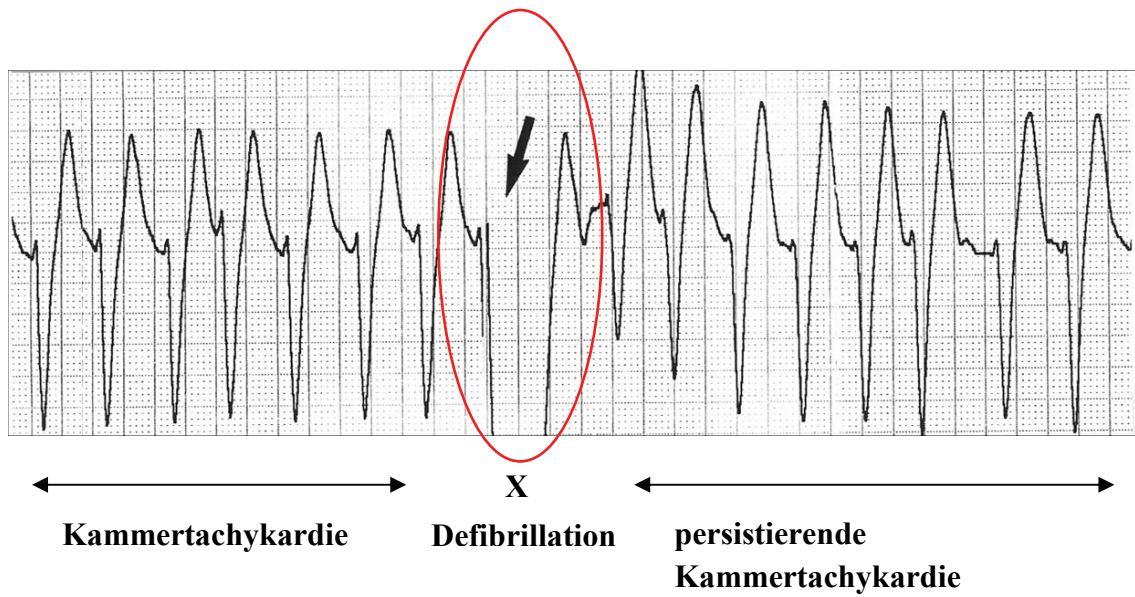


Abbildung 11: Inadäquate Impulsabgabe bei Vorhofflimmern mit fortgeleiteter Kammertachykardie. Der ICD erkennt die Rhythmusstörung und leitet die Defibrillation ein. Die Kammertachykardie persistiert, da das Vorhofflimmern durch den Impuls nicht beeinflusst wird.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Prävention des plötzlichen Herztodes mittels implantierbarem Kardioverter-Defibrillator bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Hierzu wurden der Nutzen der implantierten Geräte sowie die Komplikations- und Überlebensraten von 460 Patienten jünger als 75 Jahre mit 40 Patienten verglichen, die zum Zeitpunkt der ICD-Implantation 75 Jahre alt oder älter waren. Es hat sich gezeigt, dass die ICD-Therapie in der Prävention des plötzlichen Herztodes in beiden Gruppen vergleichbare Erfolge erzielt, ohne dass die Komplikationsrate in der Gruppe der Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter höher ist. Demnach scheint auch der Faktor Operation bei älteren Patienten kein Hindernis für die Prävention des plötzlichen Herztodes mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator darzustellen. Die Gesamtmortalität in der Gruppe der älteren Patienten ist allerdings höher, was sich unabhängig von ICD-Gerät oder Implantation auf die progressive Verschlechterung der Herzleistung und damit auf die erhöhte Sterblichkeit an Herzinsuffizienz zurückführen lässt.

Vorangegangene Studien

Publizierte Studien zur ICD-Therapie bei älteren Patienten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Quan und Mitarbeiter [27] konnten bereits 1997 ähnliche Komplikations- und Überlebensraten von 78 Über-70jährigen im Vergleich zu 160 Patienten jünger als 70 Jahre zum Zeitpunkt der Implantation zeigen. In dieser Untersuchung ist der hohe Prozentsatz epikardialer ICD-Systeme mit der Notwendigkeit einer Thorakotomie bei Implantation zu beachten. Dies könnte eine Selektion von jüngeren gesünderen Patienten und eine zurückhaltendere Therapie mit einem ICD bei älteren Patienten in diesem Zeitraum bedingen. Im Verlauf der Datensammlung zeigt sich eine Dynamik in Richtung Implantation der moderneren transvenösen Systeme, die dann häufiger bei älteren Patienten verwendet wurden. Außerdem wurde die Implantation in einigen Fällen mit einer Bypass-Operation verknüpft, was die allgemeine Todesrate von 1.7% mit erklären könnte. Im gleichen Jahr veröffentlichten Panotopoulos und Mitarbeiter [26] eine Arbeit zur Effektivität der ICD-Therapie bei älteren Patienten. Sie verglichen 74 Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation

Tabelle 6: Studien mit älteren Patienten als Zielgruppe

Studie	Jahr	Patienten	Nachverfolgung (Monate)	Cut-off (Jahre)	Mortalität bei Älteren	Anzahl VT/VF bei Älteren
Panotopoulos et al. [26]	1997	769	42/29	<75 / ≥75	höher	gleich
Quan et al. [27]	1997	238	33	<70 / ≥70	gleich	gleich
Noseworthy et al. [25]	2004	212	44/29	70-79 / ≥80	gleich	keine Angaben
Duray et al. [11]	2005	375	27	<70 / ≥70	gleich	keine Angaben
Ermis et al. [12]	2007	208	33/25	<75 / ≥75	höher	gleich
Grimm et al. [15]	2007	500	48	<75 / ≥75	höher	gleich
Huang et al. [18]	2007	1232	21/17	<75 / ≥75	höher	keine Angaben

VF = Ventrikuläres Flimmern

VT = Ventrikuläre Tachykardie

75 Jahre oder älter waren mit 695 jüngeren Patienten. Auch Panotopoulos und Mitarbeiter konnten eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate in der Gruppe der älteren Patienten zeigen. Die perioperative Mortalität blieb bei ihnen mit 1.4% bei den älteren und 0.7% bei den jüngeren Patienten ebenfalls auf niedrigem Niveau.

In jüngerer Zeit untersuchten Noseworthy und Mitarbeiter [25] prospektiv die Überlebens- und Komplikationsraten eines kleinen Patientenkollektivs mit 29 ICD-Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation 80 Jahre und älter waren und verglichen die Daten mit 183 Patienten zwischen 70 und 79 Jahren. Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Komplikationsraten beider Gruppen ($p=0.16$). Noseworthy und Mitarbeiter konnten sogar eine perioperative Mortalität von 0% in beiden Gruppen vorweisen. Es ist allerdings anzumerken, dass die Fallzahl mit $n=212$ wesentlich kleiner ist als die der vorliegenden Arbeit. Dies könnte zusammen mit einer andersartigen Selektion der Patienten für eine ICD-Therapie mit strengeren Ausschlusskriterien älterer komorbider Patienten auch der Grund dafür sein, dass sich bei Noseworthy et al. keine erhöhte Gesamtmortalität in der Gruppe der älteren Patienten zeigte.

Im folgenden Jahr veröffentlichten Duray und Kollegen [11] die Ergebnisse ihrer retrospektiven Datenanalyse von 375 Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, die einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator erhalten hatten. 273 Patienten waren zum Zeitpunkt der Implantation jünger als 70 Jahre, 102 Patienten waren 70 Jahre alt oder älter. Duray et al. fanden vergleichbare Überlebensraten beider Patientengruppen sowie eine vergleichbare Rate an ICD-Interventionen. Eine erhöhte perioperative Mortalität oder eine erhöhte Mortalität der älteren Patienten in Zusammenhang mit der Implantation im Allgemeinen konnte nicht gezeigt werden. Komplikationen im Rahmen der ICD-Therapie wurden nur grob erfasst. Die Komplikationsraten waren mit 10.1% in der jüngeren Gruppe und 9.8% in der älteren Gruppe vergleichbar.

Ermis und Kollegen [12] untersuchten im Jahr 2006 an 208 Patienten den Einfluss des Alters auf den potentiellen therapeutischen Effekt der implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren. 159 Patienten waren zum Zeitpunkt der ICD-Implantation jünger als 75 Jahre, 49 Patienten waren 75 Jahre alt oder älter. Ermis et al. konnten zeigen, dass die Anzahl der ICD-Interventionen bei ventrikulären Tachykardien und ventrikulärem Flimmern in beiden Gruppen vergleichbar waren. Analog zur vorliegenden Untersuchung fanden auch sie eine deutlich höhere allgemeine Mortalitätsrate unter den älteren Patienten, die auf eine progressive Verschlechterung der linksventrikulären Funktion mit

fortschreitendem Alter zurückzuführen war. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung beschäftigten sich Ermis und seine Mitarbeiter in Bezug auf die Komplikationsrate allerdings nur mit der allgemeinen Mortalitätsrate. Komplikationen im Rahmen der ICD-Therapie und der Implantationsprozedur wurden nicht separat erfasst und beurteilt.

Huang und Mitarbeiter [18] analysierten im Jahr 2007 im Rahmen einer Subgruppenanalyse den potentiellen Effekt einer Therapie mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren auf die Mortalität sowie Effekte auf die Lebensqualität von 1.232 Patienten der MADIT-II-Studie. Ältere Patienten waren zum Zeitpunkt der Implantation 75 Jahre alt oder älter, alle Patienten hatten in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten mit einer anschließenden LVEF von 30% oder kleiner. Die Untersuchung ergab, wie schon in der vorliegenden Arbeit gezeigt, eine höhere Gesamtmortalität in der Gruppe der älteren Patienten, die auch hier durch eine signifikant höhere Sterblichkeit durch kardialen nicht plötzlichen Tod ($p=0.01$) verursacht wurde. Die ICD-bezogenen Komplikationsraten waren in beiden Gruppen vergleichsweise selten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Prävention des plötzlichen Herztodes mittels implantierbarem Kardioverter-Defibrillator bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Hierzu wurden der Nutzen der implantierten Geräte sowie die Komplikations- und Überlebensraten von 460 Patienten jünger als 75 Jahre mit 40 Patienten verglichen, die zum Zeitpunkt der ICD-Implantation 75 Jahre alt oder älter waren.

Es hat sich herausgestellt, dass die ICD-Therapie für die Prävention des plötzlichen Herztodes bei älteren Patienten gleichermaßen effektiv ist. Das nach Kaplan-Meier geschätzte ereignisfreie Überleben der jüngeren und älteren Patienten bezüglich des plötzlichen Herztodes zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Komplikationsrate war in der Gruppe der älteren ICD-Patienten ebenfalls nicht erhöht. In der Gruppe der älteren Patienten fanden sich weder in Hinsicht auf die technischen Bestandteile des ICDs, noch in Bezug auf die operative Implantation des Kardioverter-Defibrillators signifikant erhöhte Komplikationsraten. Somit sind die operativen Eingriffe bei älteren Patienten kein Hindernis einer ICD-Therapie im höheren Alter.

Die Gesamtmortalität der älteren Patienten ist signifikant höher als in der Gruppe der jüngeren Patienten. Dies lässt sich auf die vermehrte Anzahl von Todesfällen durch progressive Verschlechterung der Herzleistung im höheren Lebensalter zurückführen.

Die Ergebnisse der Untersuchung sprechen dafür, dass die aktuellen Leitlinien basierend auf prospektiven Studien bei jüngeren Patienten auch auf alte Patienten übertragen werden können, sofern sich aus der Komorbidität der alten Patienten keine Kontraindikation für eine ICD-Therapie ergibt.

6 Literaturverzeichnis

1. **Alter P**, Waldhans S, Plachta E, Moosdorf R, Grimm W. *Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients*. PACE 2005; 28: 926-32.
2. **Bardy GH**, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med 2005; 352: 225-37.
3. **Basta LL**. *Routine implantation of cardioverter/defibrillator devices in patients aged 75 years and older with prior myocardial infarction and left ventricular ejection fraction < 30: antagonist viewpoint*. Am J Geriatr Cardiol 2003; 12: 363-5.
4. **Bigger Jr JT**. *Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) patch trial investigators*. N Engl J Med 1997; 337: 1569-75.
5. **Böcker D**. *Praktische Defibrillatortherapie*. Science.
6. **Bristow MR**, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med 2004; 350: 2140-50.

7. **Buxton** AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. *A randomized study of the prevention of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators.* N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
8. **Cesario** DA, Dec GW. *Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Clinical Practice.* J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1507-17.
9. **Cleland** JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L for the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.* N Engl J Med 2005; 352: 1539-49.
10. **Connolly** SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. *Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of implantable cardioverter defibrillator against amiodarone.* Circulation 2000; 101: 1297-302.
11. **Duray** G, Richter S, Manegold J, Israel CW, Grönefeld G, Hohnloser SH. *Efficacy and Safety of ICD Therapy in a Population of Elderly Patients Treated with Optimal Background Medication.* J Interv Card Electrophysiol. 2005 Dec; 14(3): 169-73.
12. **Ermis** C, Zhu AX, VanHeel L, Sakaguchi RNS, Lurie KG, Lu F, Benditt DG. *Comparison of ventricular arrhythmia burden, therapeutic interventions, and survival, in patients < 75 and patients \geq 75 years of age treated with implantable cardioverter defibrillator.* Europace 2007; 9: 270-274.
13. **Grimm** W. *Outcomes of elderly heart failure recipients of ICD and CRT.* Int J Card 2008; 125: 154-160.
14. **Grimm** W, Plachta E, Maisch B. *Antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with prophylactic cardioverter-defibrillator therapy.* PACE 2006; 29: 759–764

15. **Grimm** W, Stula A, Sharkova J, Maisch B. *Outcomes of elderly recipients of implantable cardioverter defibrillators*. PACE 2007; 30(Suppl 1): 34-8.
16. **Grimm** W, Timmann U, Menz V, Hoffmann J, Funck R, Moosdorf R, Maisch B. *Simplified implantation of single-lead pectoral cardioverter-defibrillators using device based testing*. Am J Cardiol 1998; 81: 503-506.
17. **Hohnloser** SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ for the DINAMIT Investigators. *Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2004; 351: 2481-8.
18. **Huang** DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ, Dick A, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ for the MADIT-II Research Group. *Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy*. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 833-838.
19. **Hook** BG, Marchlinski FE. *Value of ventricular electrogram recordings in the diagnosis of arrhythmias precipitating electrical device shock therapy*. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 985-990.
20. **Jung** W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J. *Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren*. Clin Res Cardiol 2006; 95: 969-708.
21. **Kadish** A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med 2004; 350: 2151-8.

22. **Kuck** KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. *Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)*. Circulation 2000; 102: 748-54.
23. **Moss** AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia*, N Engl J Med 1996; 335: 1933–1940.
24. **Moss** AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
25. **Noseworthy** PA, Lashevsky I, Dorian P, Greene M, Cvitkovic S, Newman D. *Feasibility of implantable cardioverter defibrillator use in elderly patients: a case series of octogenarians*. PACE 2004; 27: 373-8.
26. **Panotopoulos** PT, Axtell K, Anderson AJ, Sra J, Blanck Z, Deshpande S, Biehl M, Keelan ET, Jazayeri MR, Akhtar M, Dhala A. *Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillator in the elderly*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 556-60.
27. **Quan** KJ, Lee JH, Costantini O, Konstantakos AK, Murrell HK, Carlson MD, Mackall JA, Biblo LA, Geha AS. *Favorable results of implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients older than 70 years*. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1713-7.

28. **The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators.** *A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias.* N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.

Meine akademischen Lehrer

Adamkiewicz, Barth, Basler, Baum, Boudriot, Czubayko, Dominguez, Feuser, Grimm, Grundmann, Grzeschik, Herrmann-Lingen, Hilt, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kill, Klenk, Klose, Koolmann, Kortus-Götze, Krause, Krieg, Kroll, Lang, Lenz Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Max, Moll, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Olbert, Plant, Rausch, Remschmidt, Renz, Richter, Riera, Rothmund, Schäfer, Schmid, Wilhelm, Wulf

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Grimm, der mir das Thema überlassen hat, und es mir ermöglicht hat die vorliegende Arbeit im Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie des Universitätsklinikums Gießen-Marburg, Standort Marburg anzufertigen.

Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Abteilung für Kardiologie danken, die mir bei meinen Anliegen stets mit Freundlichkeit und Unterstützung begegneten.

Danken möchte ich weiterhin meinen Eltern, die mir mein Studium und die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben. Zu tiefem Dank verpflichtet bin ich auch meinem Lehrer und Mentor Herrn Prof. Dr. Heinz-Dieter Basler, der mir während meines Studiums immer mit einem offenen Ohr und vielen guten Ratschlägen zur Seite stand.

Zum Schluss und vor allem danke ich meinem Verlobten Tobias für seine unendliche Geduld mit mir und seine liebevolle Unterstützung.